

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11302235
PUBLICATION DATE : 02-11-99

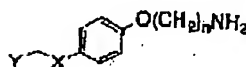
APPLICATION DATE : 15-04-98
APPLICATION NUMBER : 10121787

APPLICANT : TAISHO PHARMACEUT CO LTD;

INVENTOR : TOMIZAWA KAZUYUKI;

INT.CL. : C07C217/20 A61K 31/135 A61K 31/135
A61K 31/135 C07C217/86 C07C255/54
C07C317/32 C07C323/20 C07C323/65

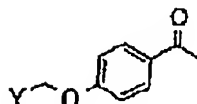
TITLE : PHENOXYALKYLAMINE DERIVATIVE



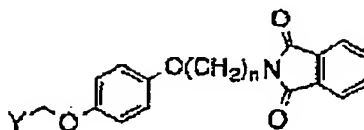
I



II



III



IV

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having a certain kind of a phenoxyalkylamine skeleton, capable of inhibiting an $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange system and useful for the treatment and prophylaxis of ischemic heart diseases, etc.

SOLUTION: This compound is represented by formula I [Y is a (substituted) aromatic group; (n) is 1-5; X is O, S or NH], e.g. 3-[4-(benzyloxy) phenoxy]propylamine hydrochloride. The compound represented by formula I is preferably obtained by reacting, e.g. a compound represented by formula II (Z is Cl, Br or I) with 4'-hydroxyacetophenone in the presence of a base such as tert-butoxypotassium in a reactional solvent such as N,N- dimethylformamide at ambient temperature to a refluxing temperature, passing through a compound represented by formula III, affording a compound represented by formula IV and hydrolyzing the resultant compound represented by formula IV together with hydrazine hydrate.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-302235

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
C 0 7 C 217/20		C 0 7 C 217/20
A 6 1 K 31/135	ABR	A 6 1 K 31/135
	ABS	ABS
	AED	AED
C 0 7 C 217/86		C 0 7 C 217/86

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-121787	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成10年(1998)4月15日	(72) 発明者	相部 泉 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	太田 知己 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	中西 美砂 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 正林 真之 (外2名) 最終頁に続く

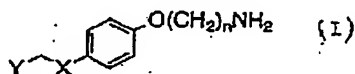
(54) 【発明の名称】 フェノキシアルキルアミン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系を阻害する化合物を提供し、ひいては心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞等の虚血性脳疾患あるいは虚血性腎疾患に対する有用な治療および予防、あるいは血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術および臓器移植施行時の細胞保護に役立つ。

【解決手段】 下記式で示されるフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【化1】

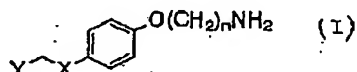


式中、Yは、置換もしくは無置換の芳香族基であり、nは1から5の整数を示し、XはO、SまたはNHを示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で示されるフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【化1】

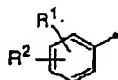


式中、Yは、置換もしくは無置換の芳香族基であり、nは1から5の整数を示し、XはO、SまたはNHを示す。

【請求項2】 前記芳香族基はフェニル基もしくはナフチル基である請求項1記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 前記Yは下記式で示される基である請求項1記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【化2】



式中、R¹及びR²は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ブソイドハロゲン基、アシロキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、パーフルオロアルキル基またはパーフルオロアルコキシ基を示し、R¹及びR²は、それぞれ同一でも異なってもよい。

【請求項4】 前記R²は水素原子であり、前記R¹は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ブソイドハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、アシロキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、パーフルオロアルキル基またはパーフルオロアルコキシ基である請求項3記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 前記R¹は低級アルキル基またはハロゲン原子である請求項4記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 前記R¹は2-メチル基または4-クロロ基である請求項5記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 前記nは2、3または4のいずれかである請求項1から6いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項8】 前記nは3または4のいずれかである請求項6記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項9】 請求項1から8いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理的に許容される

塩を有効量含有する医薬組成物。

【請求項10】 Na⁺/Ca²⁺交換系阻害剤である請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】 虚血性心疾患、虚血性脳疾患もしくは虚血性腎疾患に対する治療剤または予防剤である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術または臓器移植施行の際の細胞保護剤である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】 生体内で代謝されることにより請求項1から8いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその塩を生じる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、Na⁺/Ca²⁺交換系阻害作用を有するフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】Na⁺/Ca²⁺交換系を選択的に阻害し、虚血・再灌流後の細胞障害の機序として重要視されている細胞内のCa²⁺の過剰蓄積を抑制する化合物としては、特開平7-41465号公報に記載された化合物、国際公開番号W097/09306号公報に記載された化合物などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、Na⁺/Ca²⁺交換系を阻害する新たな化合物を提供し、最終的には、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞等の虚血性脳疾患あるいは虚血性腎疾患に対する有用な治療または予防、あるいは血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術および臓器移植施行時の細胞保護に役立てることにある。

【0004】

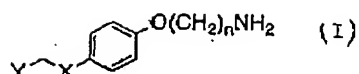
【課題を解決するための手段】本発明者らは、Na⁺/Ca²⁺交換系阻害作用を有するより有効な化合物を得るべく鋭意検討した結果、ある種のフェノキシアルキルアミン骨格を有する化合物が当該目的を達成するのに妥当であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち本発明は、以下のようなフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、並びに医薬を提供する。

【0006】(1) 下記式(I)で示されるフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0007】

【化3】



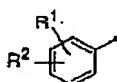
式中、Yは、置換もしくは無置換の芳香族基であり、nは1から5の整数を示し、XはO、SまたはNHを示す。

【0008】(2) 前記芳香族基はフェニル基もしくはナフチル基である上記(1)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0009】(3) 前記Yは下記式で示される基である上記(1)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0010】

【化4】



式中、R¹及びR²は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、プソイドハロゲン基、アシロキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、パーフルオロアルキル基またはパーフルオロアルコキシ基を示し、R¹及びR²は、それぞれ同一でも異なってもよい。

【0011】(4) 前記R²は水素原子であり、前記R¹は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、プソイドハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、アシロキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、パーフルオロアルキル基またはパーフルオロアルコキシ基である上記(3)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0012】(5) 前記R¹は低級アルキル基またはハロゲン原子である上記(4)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0013】(6) 前記R¹は2-メチル基または4-クロロ基である上記(5)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0014】(7) 前記nは2、3または4のいずれかである上記(1)から(6)いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0015】(8) 前記nは3または4のいずれかである上記(6)記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【0016】(9) 上記(1)から(8)いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効量含有する医薬組成物。

【0017】(10) Na⁺/Ca²⁺交換系阻害剤で

ある上記(9)記載の医薬組成物。

【0018】(11) 虚血性心疾患、虚血性脳疾患もしくは虚血性腎疾患に対する治療剤または予防剤である上記(10)記載の医薬組成物。

【0019】(12) 血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術または臓器移植施行の際の細胞保護剤である上記(10)記載の医薬組成物。

【0020】(13) 生体内で代謝されることにより上記(1)から(8)いずれか記載のフェノキシアルキルアミン誘導体またはその塩を生じる化合物。

【0021】[用語の定義] 本発明において「低級アルキル基」とは、炭素原子数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などがあげられる。

【0022】「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1~6の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチロキシ基、イソペンチロキシ基、ネオペンチロキシ基、tert-ペンチロキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシロキシ基、イソヘキシロキシ基などがあげられる。

【0023】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。

【0024】「プソイドハロゲン基」とは、ハロゲン原子に似た性質を有する基、あるいはその基ふたつが結合したハロゲンに似た性質を持つ基の総称をいう。そのような基としては、例えばシアノ基(-CN)、チオシアノ基(-SCN)、シアナト基(-OCN)、イソシアナト基(-NCO)などがある。

【0025】「アシロキシ基」は-O-CO-Rで示されるエステル基であり、本発明に係るアシロキシ基としては、炭素数2~10のものを採用することができる。アシル部分は、直鎖のみならず、枝分かれがあってもよく、環状であってもよい。また、芳香族基を含んでもよい。そのようなものとしては、例えばアセトキシ基、プロピオニロキシ基、イソプロピオニロキシ基、シクロヘキシニロキシ基、ベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

【0026】「アルコキシカルボニル基」は-CO-O-Rで示されるエステル基であり、本発明に係るアルコキシカルボニル基としては、炭素数2~10のものを採用することができる。アルコキシ部分は、直鎖のみならず、枝分かれがあってもよく、環状であってもよい。ま

た、芳香族基を含んでいてもよい。そのようなものとしては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基などが挙げられる。

【0027】「アルキルスルホニル基」は、スルホン酸基($-\text{SO}_2-\text{OH}$)の水酸基($-\text{OH}$)部分をアルキル基に置換したもので、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などが挙げられる。

【0028】「パーフルオロアルキル基」は、その水素原子が全てフッ素に置換されているアルキル基のことであり、本発明においては低級アルキル基(定義前述)に対応するものであるのが好ましい。本発明に係るパーフルオロアルキル基としては、例えばパーフルオロメチル基(トリフルオロメチル基)、パーフルオロエチル基(ペンタフルオロエチル基)、パーフルオロプロピル基(ヘプタフルオロプロピル基)などが挙げられる。

【0029】「パーフルオロアルコキシ基」は、 $-\text{OA}$ (Aはパーフルオロアルキル基(定義前述))で示され

る基であり、本発明に係るパーフルオロアルコキシ基としては、例えばパーフルオロメトキシ基(トリフルオロメトキシ基)、パーフルオロエトキシ基(ペンタフルオロエトキシ基)、パーフルオロプロピロキシ基(ヘプタフルオロプロピロキシ基)などが挙げられる。

【0030】本発明で「塩」とは、医薬上許容される塩であり、具体的には塩酸、硝酸、硫酸、酒石酸などの本発明に係る化合物の活性に悪影響を与えない酸などとの塩のほか、水和物も本発明の範囲に含まれる。

【0031】また、生体内で代謝されることにより本発明に係るフェノキシアルキルアミン誘導体またはその塩を生じる化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の範囲に含まれる。

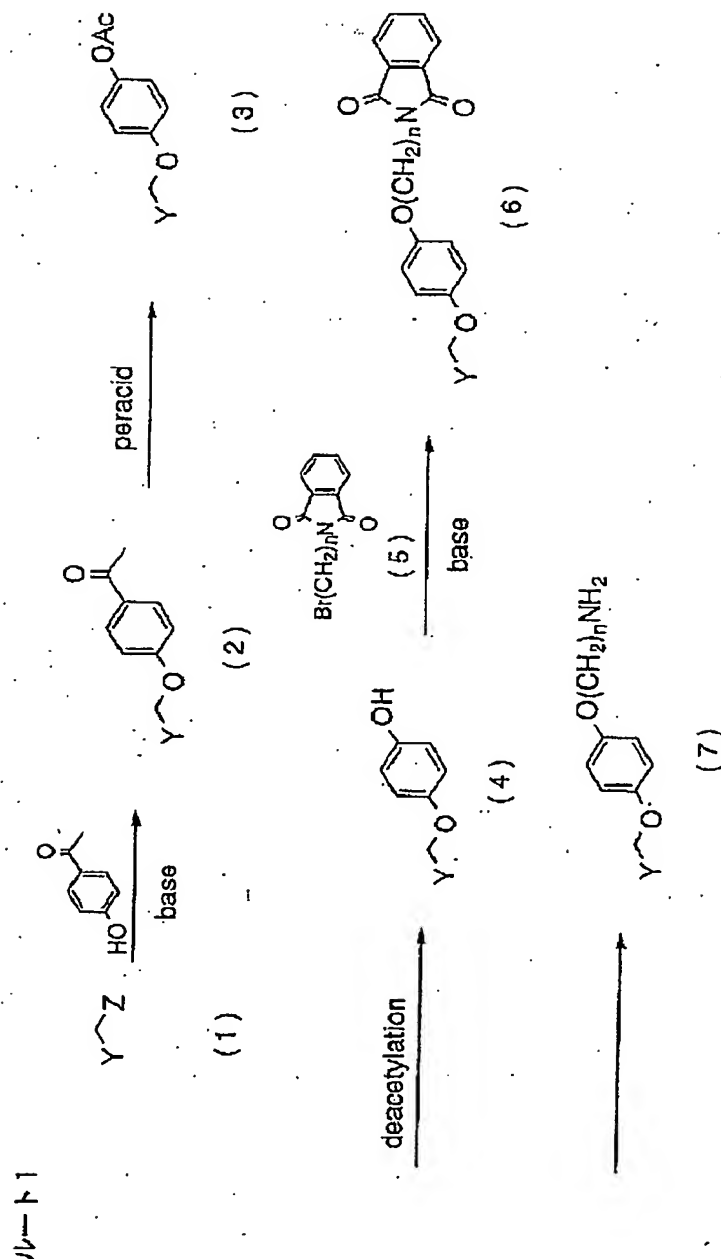
【0032】

【発明の実施の形態】本発明の化合物は以下のように製造する。

【0033】[製法1]式(I)においてXがオキシ基である化合物は、例えばルート1に示した製造スキームにより製造することができる。

【0034】

【化5】



【ルート1中、nおよびYは前記と同意義であり、Zは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。】

【0035】すなわち、塩基存在下、式(1)で表わされる化合物を4'-ヒドロキシアセトフェノンと反応させ、式(2)で表わされる化合物を得る。

【0036】ここで、塩基としてはtert-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度は室温から還流温度である。また、添加物として

ヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

【0037】次いで、式(2)で表わされる化合物を過酸と反応させることにより、式(3)で表わされる化合物を得る。

【0038】ここで、過酸としてはm-クロロ過安息香酸や過酢酸などを用いることができ、反応溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレンなどを用いることができる。このときの反応温度は0℃から室温である。

【0039】次いで、式(3)で表わされる化合物を、塩基存在下、脱アセチル化して、式(4)で表わされる化合物を得る。

【0040】ここで、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基を用いることができ、反応溶媒としては水、メタノール、エタノールなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温度としては、0℃から還流温度が好ましい。

【0041】次いで、式(4)で表わされる化合物と式(5)で表わされる化合物を、塩基存在下で反応させて、式(6)で表わされる化合物を得る。

【0042】ここで、塩基としてはtert-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはアセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度は室温から還流温度である。また、添

加物としてヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

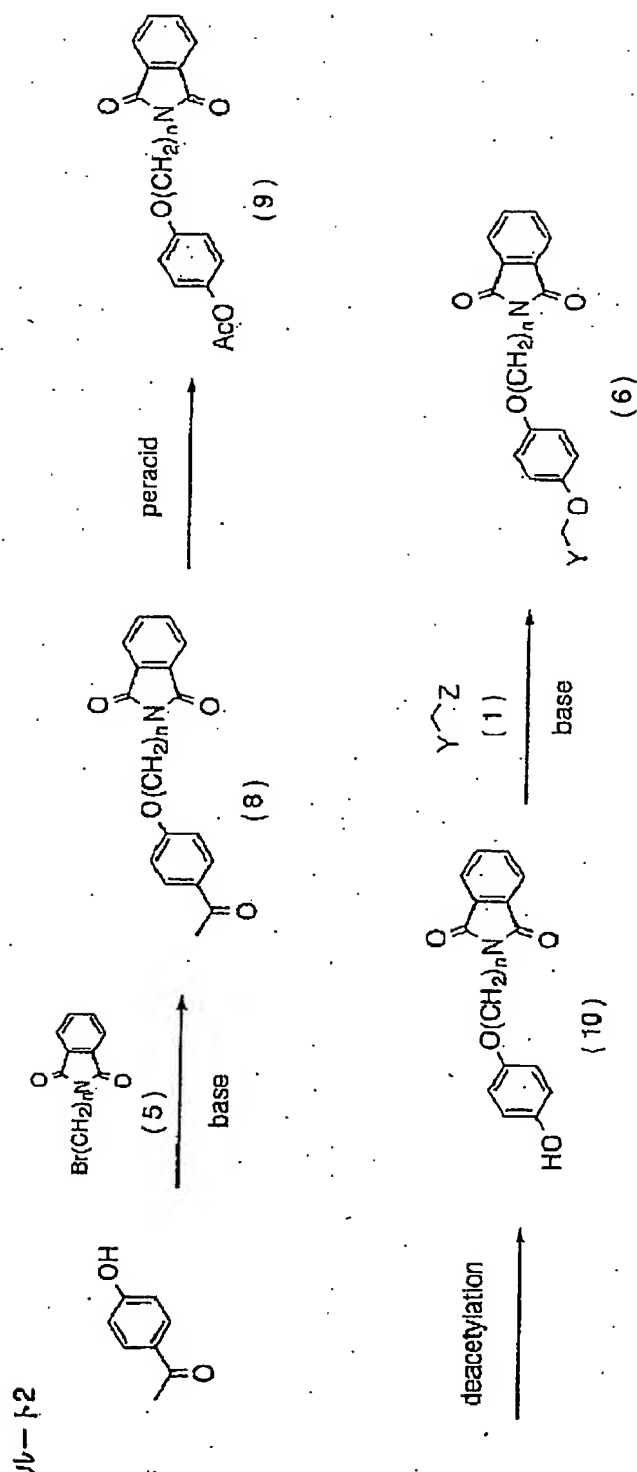
【0043】次いで、式(6)で表わされる化合物のフタル基を一般的な方法によって(例えばヒドラジン水和物と一緒にして)加水分解することにより、本発明化合物(7)を得ることができる。

【0044】ここで、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。

【0045】[製法2] 発明化合物の合成中間体である式(6)で表わされる化合物は、ルート2で表される反応式により得ることもできる。

【0046】

【化6】



〔製造スキーム中、 n および Y は前述と同意義である。〕

【0047】すなわち、4'-ヒドロキシアセトフェノンと式(5)で表わされる化合物を、塩基存在下で反応させて、式(8)で表わされる化合物を得る。

【0048】ここで、塩基としては tert -ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリ

ウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはアセトン、 N,N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。また、添加物としてヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

【0049】次いで、式(8)で表わされる化合物を過

酸と反応させることにより、式(9)で表わされる化合物を得る。

【0050】ここで、過酸としては m -クロロ過安息香酸や過酢酸などを用いることができ、反応溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレンなどを用いることができる。このときの反応温度としては、0℃から室温が好ましい。

【0051】次いで、式(9)で表わされる化合物を、塩基存在下、脱アセチル化して式(10)で表わされる化合物を得る。

【0052】ここで、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基を用いることができ、反応溶媒としては水、メタノール、エタノールなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温度としては、0℃から還流温度が好ましい。

【0053】次いで、塩基存在下、式(10)で表わされる化合物を式(1)で表わされる化合物と反応させ、

式(6)で表わされる化合物を得る。

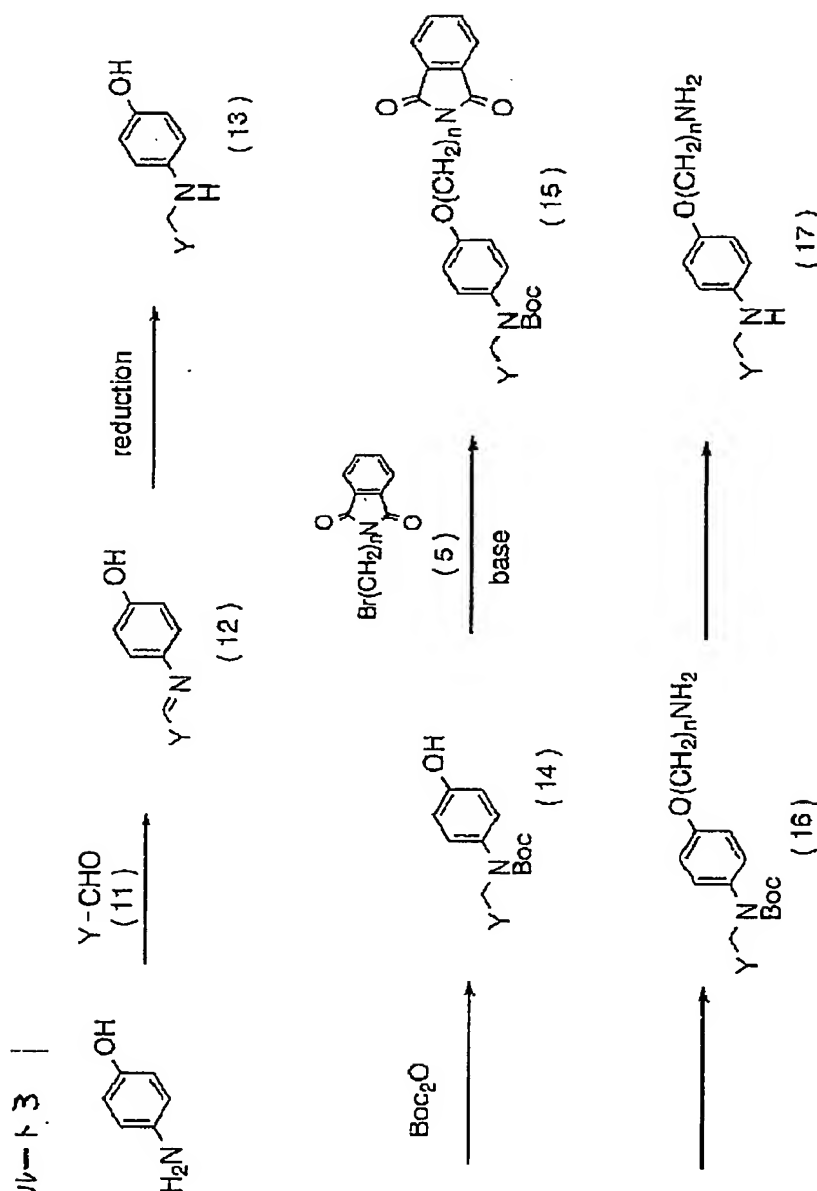
【0054】ここで、塩基としては $tert$ -ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としては N 、 N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。また、添加物としてヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

【0055】上述した方法の他に、本発明化合物はこの他にも後の実施例で述べるような方法で合成することもできる。

【0056】[製法3] 式(I)においてXがアミノ基である本発明の化合物は、例えば下記反応式に示す製造スキームにより製造することができる。

【0057】

【化7】



〔製造スキーム中、 n および Y は前述と同意義である。〕

【0058】すなわち、4-ヒドロシアニリンを式(11)で表わされる化合物と反応させ、式(12)で表わされる化合物を得る。

【0059】ここで、反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどを用いることができる。このときの反応温度としては室温から還流温度が好ましい。

【0060】次いで、式(12)で表わされる化合物を還元することにより式(13)で表わされる化合物を得る。

【0061】ここで、還元剤としては水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、パラジウム炭素-水素などの還元剤を用いることができ、反応溶媒とし

ては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温度としては、 0°C から還流温度が好ましい。

【0062】次に、式(13)で表わされる化合物と二炭酸ジ-tert-ブチルを反応させ、式(14)で表わされる化合物を得る。

【0063】ここで、反応溶媒としてはクロロホルム、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度としては、 0°C から還流温度が好ましい。

【0064】次に、式(14)で表わされる化合物と式(5)で表わされる化合物を、塩基存在下で反応させて、式(15)で表わされる化合物を得る。

【0065】ここで、塩基としてはtert-ブトキシカリ

ウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはアセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度は室温から還流温度である。また、添加物としてヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

【0066】次いで、式(15)で表わされる化合物のフタル基を一般的な方法によって(例えばヒドラジン水和物と一緒にして)加水分解することにより、式(16)で表わされる化合物を得ることができる。

【0067】ここで、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温

度としては、室温から還流温度が好ましい。

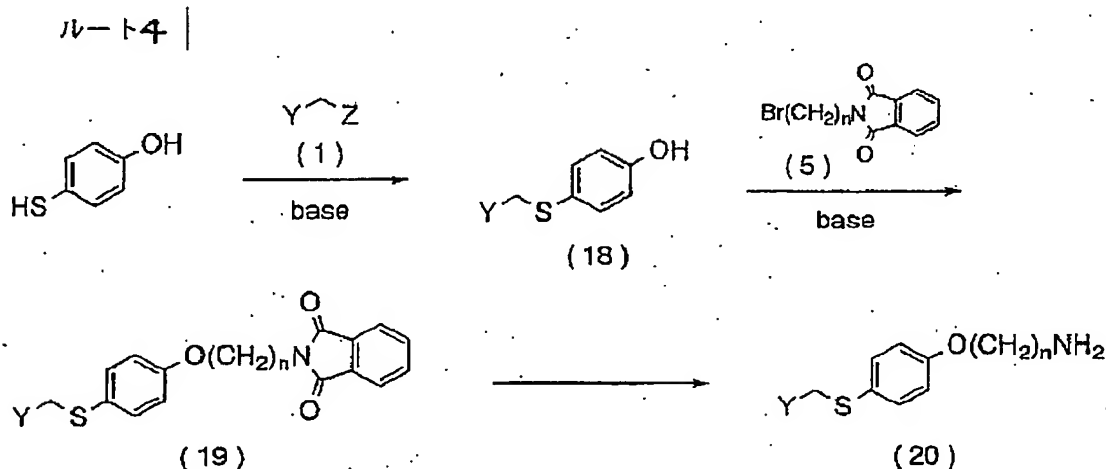
【0068】次に、式(16)で表わされる化合物を、酸存在下、脱保護することによって本発明化合物(17)を得ることができる。

【0069】ここで、酸としては塩酸、トリフルオロ酢酸などを用いることができ、反応溶媒としてはエーテル、クロロホルム、酢酸エチルなどを用いることができる。このときの反応温度としては、0℃から室温が好ましい。

【0070】[製法4]式(I)においてXがチオ基である本発明の化合物は、例えば下記反応式に示す製造スキームにより製造することができる。

【0071】

【化8】



[製造スキーム中、n、YおよびZは前述と同意義である。]

【0072】塩基存在下、4-ヒドロキシチオフェノールを式(1)で表わされる化合物と反応させ、式(18)で表わされる化合物を得る。

【0073】ここで、塩基としてはtert-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはN、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。このときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。

【0074】次に、式(18)で表わされる化合物と式(5)で表わされる化合物を、塩基存在下で反応させて、式(19)で表わされる化合物を得る。

【0075】ここで、塩基としてはtert-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの有機または無機塩基を用いることができ、反応溶媒としてはアセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。こ

のときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。また、添加物としてヨウ化カリウムなどのヨウ化物を加えることもできる。

【0076】次いで、式(19)で表わされる化合物のフタル基を一般的な方法によって(例えばヒドラジン水和物と一緒にして)加水分解することにより、本発明化合物(20)を得ることができる。

【0077】ここで、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒を単独または混合して用いることができる。このときの反応温度としては、室温から還流温度が好ましい。

【0078】[医薬組成物]本発明の化合物は、一般的に医薬品に用いられる担体、希釈剤などを用いて適当な医薬組成形態(錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、注射剤、坐剤など)に調製して経口的または非経口的に投与することができる。

【0079】固形剤を製造するには賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤などの添加剤を用い(その他必要に応じて抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、

矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤等を加えることができる。)、攪拌造粒法、流動層造粒法、破碎造粒法などで製造できる。

【0080】本発明医薬の有効成分の投与量は、年齢、体重、投与形態等に応じて決定し、適宜調整して投与する。なお、本発明の化合物は手術の際の細胞保護剤として使用することができるが、そのように使用する場合には出術の際に併用する形態だけではなく、手術に備えての事前投与、もしくは、術後の経過を良好に保つための継続投与を行うこともできる。

【0081】

【発明の効果】本発明の化合物は、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換系を有効に阻害する。従って、細胞内 Ca^{2+} の過剰蓄積

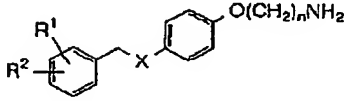
を抑制し、虚血・再灌流後の細胞障害を防止することができ、心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳梗塞などの虚血性脳疾患、虚血性腎疾患に対する有効な治療および予防、または血栓溶解療法、血管形成術、冠動脈バイパス手術、臓器移植等の外科的処置施行時の細胞保護に対して有効である。

【0082】

【実施例】以下、参考例、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。また、実施例1～32により製造した化合物の構造式を表1及び表2に示した。表中、化合物番号は実施例番号に相当する。

【0083】

【表1】

構造式					
					
化合物番号	R ¹	R ²	X	n	
1	H	H	O	3	hydrochloride
2	3-F	H	O	3	hydrochloride
3	3-F	H	O	4	hydrochloride
4	2-F	5-F	O	3	hydrochloride
5	2-F	6-F	O	3	hydrochloride
6	2-F	6-F	O	4	hydrochloride
7	3-CF ₃	H	O	3	hydrochloride
9	2-Cl	H	O	3	hydrochloride
10	3-Cl	H	O	3	hydrochloride
11	4-Cl	H	O	3	hydrochloride
12	2-NO ₂	H	O	3	hydrochloride
13	3-NO ₂	H	O	3	hydrochloride
14	2-CH ₃	H	O	3	hydrochloride
15	3-CH ₃	H	O	3	hydrochloride
16	4-CH ₃	H	O	3	hydrochloride
17	2-CN	H	O	3	hydrochloride
18	3-CN	H	O	3	hydrochloride
19	4-CN	H	O	3	hydrochloride
20	4-CO ₂ CH ₃	H	O	3	hydrochloride
21	4-OCH ₃	H	O	3	hydrochloride
22	4-SO ₂ CH ₃	H	O	3	-
23	2-CF ₃	H	O	3	hydrochloride
24	3-NH ₂	H	O	3	-
25	H	H	O	2	hydrochloride
26	3-F	H	O	2	hydrochloride
27	2-F	6-F	O	2	hydrochloride
28	3-F	H	O	5	hydrochloride
29	H	H	NH	3	dihydrochloride
30	3-F	H	S	3	-
31	3-F	H	S	4	-
32	2-CH ₃	H	O	4	hydrochloride

【0084】

【表2】

NCCCOc1ccc(OCC2=CC=CC=C2)cc1

置後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出、水洗し、乾燥した。溶媒を減圧留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチルヘキサン（1：4）〕で精製して4-（ベンジルアミノ）フェノール（8.93g）を得た。

【0101】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm); 4.14 (br. s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.55 (d, J=9Hz, 2H), 6.68 (d, J=9Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 5H)

【0102】(3) 4-（ベンジルアミノ）フェノール（3.98g, 20mmol）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル（4.36g, 20mmol）を加え、室温で24時間攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル（4.36g, 20mmol）を再度加え、さらに室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチルヘキサン（1：9）〕で精製して表題化合物（5.24g）を得た。

【0103】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm); 1.44 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.56 (d, J=9Hz, 2H), 6.86 (d, J=9Hz, 2H), 7.16-7.33 (m, 5H)

【0104】〔参考例7：4-（3-フルオロベンジルチオ）フェノール〕4-ヒドロキシチオフェノール（1.43g, 11mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（30ml）溶液に3-フルオロベンジルブロミド（1.5ml, 12mmol）と炭酸カリウム（1.71g, 12mmol）を加え、室温で7時間攪拌した。一晩放置後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥して、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチルヘキサン（1：30）〕にて精製して表題化合物（2.32g）を得た。

【0105】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm); 3.95 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.72 (d, J=8Hz, 2H), 6.85-6.96 (m, 3H), 7.12-7.23 (m, 3H)

【0106】〔実施例1：3-〔4-（ベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩〕

(1) 4-（ベンジルオキシ）フェノール（2.00g, 10mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（40ml）溶液にN-（3-ブロモプロピル）フタルイミド（2.68g, 10mmol）炭酸カリウム（1.38g, 10mmol）を加え、110°Cで4時間攪拌した。一晩放置後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：酢酸エチルヘキサン（1：3）〕にて精製してN-〔3-〔4-（ベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピル〕フタルイミド（3.10g）を得た。

【0107】¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ (ppm); 2.16 (quint, J=6Hz, 2H), 3.90 (t, J=6Hz, 2H), 3.98 (t, J=6Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.29-7.46 (m, 5H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H)

【0108】(2) N-〔3-〔4-（ベンジルオキシ）

フェノキシ〕プロピル〕フタルイミド（3.10g, 8.0mmol）のエタノール（50ml）溶液にヒドラジン水和物（2.00g, 40mmol）を加え、30分還流した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗し乾燥した。乾燥剤を除去した後、4N塩化水素/酢酸エチル溶液（3ml）を加え、30分間攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物（1.17g）を得た。

【0109】¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm); 1.98 (quint, J=6Hz, 2H), 2.91 (sext, J=6Hz, 2H), 3.99 (t, J=6Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.80-8.10 (br. s, 3H)

【0110】〔実施例2～7〕実施例1と同様にして以下の実施例2～7の化合物を合成した。

【0111】＜実施例2：3-〔4-（3-フルオロベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩＞mp. 212-214°C

【0112】＜実施例3：4-〔4-（3-フルオロベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩＞¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm); 1.58-1.82 (m, 4H), 2.84 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.92 (t, J=5.7Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.08-7.31 (m, 3H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.66-8.00 (br. s, 3H)

【0113】＜実施例4：3-〔4-（2, 5-ジフルオロベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩＞¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm); 1.99 (quint, J=6.3Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.4Hz, 2H), 4.00 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.98 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.20-7.41 (m, 3H), 7.96 (br. s, 3H)

【0114】＜実施例5：3-〔4-（2, 6-ジフルオロベンジルオキシ）フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩＞¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm); 2.01 (quint, J=7Hz, 2H), 2.93 (sext, J=7Hz, 2H), 4.01 (t, J=7Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.89 (d, J=9Hz, 2H), 6.98 (d, J=9Hz, 2H), 7.18 (t, J=8Hz, 2H), 7.51 (t, J=8Hz, 1H), 8.15 (br. s, 3H)

【0115】＜実施例6：4-〔4-（2, 6-ジフルオロベンジルオキシ）フェノキシ〕ブチルアミン塩酸塩＞¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm); 1.67-1.78 (m, 4H), 2.83 (sext, J=6Hz, 2H), 3.93 (t, J=5Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.88 (d, J=9Hz, 2H), 6.97 (d, J=9Hz, 2H), 7.18 (t, J=8Hz, 2H), 7.53 (t, J=8Hz, 1H), 7.95 (br. s, 3H)

【0116】＜実施例7：3-〔4-〔3-（トリフルオロメチル）ベンジルオキシ〕フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩＞¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm); 1.98 (quint, J=7.1Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.99 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.60-7.84 (m, 7H)

【0117】〔実施例8：3-〔4-〔（1-ナフチル）メトキシ〕フェノキシ〕プロピルアミン塩酸塩〕
(1) N-〔3-〔4-ヒドロキシフェノキシ〕プロピル〕

ル] フタルイミド (595mg, 2.0mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、1-(クロロメチル) ナフタレン (353mg, 2.0mmol)、ヨウ化カリウム (332mg, 2.0mmol)、炭酸カリウム (276mg, 2.0mmol) を加え、130℃で3時間撹拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン (1:4)] にて精製して N-[3-[4-[(1-ナフチル) メトキシ] フェノキシ] プロピル] フタルイミド (0.43g) を得た。

【0118】¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 2.18 (quint, J=7Hz, 2H), 3.90 (t, J=7Hz, 2H), 4.00 (t, J=7Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.78 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 4H), 8.00-8.10 (m, 1H)

【0119】(2) N-[3-[4-[(1-ナフチル) メトキシ] フェノキシ] プロピル] フタルイミド (0.43g, 0.98mmol) のエタノール (10ml) 溶液にヒドラジン-水和水物 (246mg, 4.91mmol) を加え、2時間還流した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗し乾燥した。乾燥剤を除去した後、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (2ml) を加え、30分間撹拌した。析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物 (0.16g) を得た。

【0120】¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm): 1.90-2.04 (m, 2H), 2.95 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.00 (t, J=6.0Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.04 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.47-8.13 (m, 10H)

【0121】[実施例9~23] 実施例8と同様にして以下の実施例9~23の化合物を合成した。

【0122】<実施例9> 3-[4-(2-クロロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩>¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm): 1.88-2.10 (m, 2H), 2.94 (t, J=7Hz, 2H), 3.99 (t, J=6Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.89 (d, J=9Hz, 2H), 6.97 (d, J=9Hz, 2H), 7.36-7.57 (m, 4H)

【0123】<実施例10> 3-[4-(3-クロロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 215.2-217.6℃

【0124】<実施例11> 3-[4-(4-クロロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 243.2-246.0℃

【0125】<実施例12> 3-[4-(2-ニトロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩>¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm): 1.90-2.04 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.99 (t, J=6Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.88 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.78 (d, J=4Hz, 2H), 7.91 (br.s, 3H), 8.11 (d, J=8Hz, 1H)

【0126】<実施例13> 3-[4-(3-ニトロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩>

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm): 1.97 (quint, J=7Hz, 2H), 2.95 (t, J=7Hz, 2H), 3.99 (t, J=6Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.89 (d, J=9Hz, 2H), 7.00 (d, J=9Hz, 2H), 7.66-7.92 (m, 5H), 8.17-8.29 (m, 2H)

【0127】<実施例14> 3-[4-(2-メチルベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 180.0-181.8℃

【0128】<実施例15> 3-[4-(3-メチルベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 213-216℃

【0129】<実施例16> 3-[4-(4-メチルベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 242.2-243.8℃

【0130】<実施例17> 3-[4-(2-シアノベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 219.4-221.0℃

【0131】<実施例18> 3-[4-(3-シアノベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 189.0-191.0℃

【0132】<実施例19> 3-[4-(4-シアノベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩>¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ (ppm): 1.98 (quint, J=7Hz, 2H), 2.94 (sext, J=7Hz, 2H), 3.99 (t, J=6Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 (d, J=9Hz, 2H), 6.95 (d, J=9Hz, 2H), 7.62 (d, J=9Hz, 2H), 7.86 (d, J=9Hz, 2H), 7.92 (br.s, 3H)

【0133】<実施例20> 3-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 250.6-251.2℃

【0134】<実施例21> 3-[4-(4-メトキシベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩> mp. 209.2-210.0℃

【0135】<実施例22> 3-[4-(4-メタンサルホニルベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン> mp. 131.4-134.0℃

【0136】<実施例23> 3-[4-[2-(トリフルオロメチル) ベンジルオキシ] フェノキシ] プロピルアミン塩酸塩>¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ (ppm): 1.99 (quint, J=7Hz, 2H), 2.94 (t, J=8Hz, 2H), 4.00 (t, J=6Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.89 (d, J=9Hz, 2H), 6.96 (d, J=9Hz, 2H), 7.55-7.90 (m, 7H)

【0137】[実施例24] 3-[4-(3-アミノベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン] 3-[4-(3-ニトロベンジルオキシ) フェノキシ] プロピルアミン (417mg, 1.38mmol) のエタノール (20ml) 溶液に鉄粉 (386mg, 6.90mg-atom) 及び塩化アンモニウム (44.3mg, 0.83mmol) の水 (2ml) 溶液を加え、2.5時間還流した。不溶物を濾過し、濾液を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加え、水で洗浄後、乾燥した。次いで、溶媒を減圧留去して得られた油状物を少量の酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (2ml)

1)を滴下した。2時間攪拌した後、析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物(246mg)を得た。

【0138】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm); 1.45 (br.s, 2H), 1.90 (quint, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.68 (br.s, 2H), 4.00 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.61-6.66 (m, 1H), 6.76-6.94 (m, 6H), 7.16 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H)

【0139】[実施例25: 2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]エチルアミン塩酸塩]

(1) 4-(ベンジルオキシ)フェノール(1.00g, 5.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、2-クロロアセタミド(0.56g, 6.0mmol)、ヨウ化カリウム(0.42g, 2.5mmol)および炭酸カリウム(1.04g, 7.5mmol)を加え、80°Cで3時間攪拌した。一晩放置後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒: クロロホルム]で精製して2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]アセタミド(0.83g)を得た。

【0140】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm); 4.44 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.67 (br.s, 1H), 6.55 (br.s, 1H), 6.86 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.47 (m, 5H)

【0141】(2) 2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]アセタミド(0.69g, 2.7mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(0.11g, 2.8mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水(1ml)を少量ずつ加え、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、不溶物をセライトろ過した。ろ液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、4N塩化水素/酢酸エチル溶液(3ml)を加え、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄、乾燥して表題化合物(0.13g)を得た。

【0142】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) δ (ppm); 3.18 (br.s, 2H), 4.11 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.47 (m, 5H), 8.18 (br.s, 3H)

【0143】[実施例26、27] 実施例25と同様にして以下の実施例26、27の化合物を合成した。

【0144】<実施例26: 2-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]エチルアミン塩酸塩>
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ (ppm); 3.18 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 4.10 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91-6.99 (m, 4H), 7.11-7.47 (m, 4H), 8.06 (br.s, 3H)

【0145】<実施例27: 2-[4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)フェノキシ]エチルアミン塩酸塩>
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ (ppm); 3.18 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.94 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.18 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.52 (quint, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (br.s, 3H)

【0146】[実施例28: 5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンチルアミン塩酸塩]

塩]

(1) 4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノール(1.00g, 4.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、酢酸5-ブロモペンチル(1.00g, 4.8mmol)、ヨウ化カリウム(0.08g, 0.5mmol)および炭酸カリウム(0.70g, 5.1mmol)を加え、80°Cで7時間攪拌した。一晩放置後、反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒: クロロホルム]で精製して酢酸5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンチル(1.09g)を得た。

【0147】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm); 1.46-1.87 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.91 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.82 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (dt, $J=3, 9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dt, $J=6, 9\text{Hz}$, 1H)

【0148】(2) 酢酸5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンチル(1.00g, 2.9mmol)のエタノール(40ml)溶液に水酸化ナトリウム(0.23g, 5.8mmol)の水(20ml)溶液を加え、5時間還流した。反応溶液を一晩放置後、水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去して5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンタノール(0.87g)を得た。

【0149】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm); 1.27 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.87 (m, 6H), 3.69 (q, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.83 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (dt, $J=3, 9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dt, $J=6, 9\text{Hz}$, 1H)

【0150】(3) 5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンタノール(0.85g, 2.8mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液にトリエチルアミン(0.60g, 5.9mmol)を加え、氷水で冷却した。メタンスルホンクロリド(0.64g, 5.6mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、有機層を分液、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解した。次いで、カリウムフタルイミド(0.74g, 4.0mmol)を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応溶液を一晩放置後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶してN-[5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ペンチル]フタルイミド(0.48g)を得た。

【0151】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ (ppm); 1.43-1.58 (m, 2H), 1.68-1.88 (m, 4H), 3.72 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.90 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (dt, $J=3, 9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dt, $J=6, 9\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H)

【0152】(4) N-[5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェノキシ]ベンチル]フタルイミド(0.48g, 1.1mmol)のメタノール(30ml)溶液にヒドラジーン水和物(0.55g, 11.0mmol)を加え、3時間還流した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を少量の酢酸エチルに溶解した。次いで、4N塩化水素/酢酸エチル溶液(2ml)を加え、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルで結晶化して表題化合物(0.18g)を得た。

【0153】mp. 177.4-177.8°C

【0154】[実施例29: 3-[4-(ベンジルアミノ)フェノキシ]プロピルアミン二塩酸塩]

(1) 4-[N-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェノール(0.77g, 2.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド(0.69g, 2.6mmol)、ヨウ化カリウム(0.43g, 2.6mmol)、炭酸カリウム(0.36g, 2.6mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去してN-[3-[4-[N-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェノキシ]プロピル]フタルイミド(1.27g)を得た。

【0155】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ(ppm): 1.42(s, 9H), 2.16(quint, J=6Hz, 2H), 3.88(d, J=6Hz, 2H), 3.97(d, J=9Hz, 2H), 4.74(s, 2H), 6.69(d, J=9Hz, 2H), 6.96(d, J=9Hz, 2H), 7.16-7.33(m, 5H), 7.67-7.88(m, 4H)

【0156】(2) N-[3-[4-[N-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェノキシ]プロピル]フタルイミド(1.25g, 2.6mmol)のメタノール(50ml)溶液にヒドラジーン水和物(1.29g, 26mmol)を加え、4時間還流した。反応溶液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル(20ml)に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液(2ml)を加え、30分撹拌した。一晩放置後、溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥して表題化合物(0.47g)を得た。

【0157】¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ(ppm): 2.02(quint, J=7Hz, 2H), 2.92(sext, J=7Hz, 2H), 4.05(t, J=7Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 6.99(d, J=9Hz, 2H), 7.30-7.54(m, 2H), 8.14(br. s, 3H)

【0158】[実施例30: 3-[4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノキシ]プロピルアミン]

(1) 4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノール(0.99g, 4.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド(1.2g, 4.4mmol)、ヨウ化カリウム(0.082g, 0.49mmol)、

炭酸カリウム(0.74g, 5.4mmol)を加え、室温で18時間撹拌した後、100°Cで6時間撹拌した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を減圧留去してN-[3-[4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノキシ]プロピル]フタルイミド(1.0g)を得た。

【0159】¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ(ppm): 2.18(quint, J=6Hz, 2H), 3.90(d, J=6Hz, 2H), 3.93(s, 2H), 4.00(t, J=6Hz, 2H), 6.69(d, J=8Hz, 2H), 6.86-6.96(m, 3H), 7.14-7.24(m, 3H), 7.68-7.77(m, 2H), 7.80-7.88(m, 2H)

【0160】(2) N-[3-[4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノキシ]プロピル]フタルイミド(0.9g, 2.4mmol)のメタノール(30ml)溶液にヒドラジーン水和物(1.2g, 24mmol)を加え、5時間還流した。反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を減圧留去して表題化合物(0.15g)を得た。

【0161】¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ(ppm): 1.93(quint, J=7Hz, 2H), 2.87(t, J=7Hz, 2H), 4.01(t, J=7Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 6.88(d, J=8Hz, 2H), 6.99-7.11(m, 3H), 7.22-7.38(m, 3H)

【0162】[実施例31: 4-[4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノキシ]ブチルアミン] 実施例30と同様にして4-(3-フルオロベンジルチオ)フェノールとN-(4-ブロモブチル)フタルイミドから表題化合物を得た。

【0163】¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ(ppm): 1.59-1.86(m, 4H), 2.82(t, J=7Hz, 2H), 3.97(t, J=7Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 6.89(d, J=8Hz, 2H), 6.99-7.12(m, 3H), 7.22-7.38(m, 3H), 7.84(s, 2H)

【0164】[実施例32: 4-[4-(2-メチルベンジルオキシ)フェノキシ]ブチルアミン塩酸塩] 実施例1と同様にして4-(2-メチルベンジルオキシ)フェノールとN-(4-ブロモブチル)フタルイミドから表題化合物を得た。

【0165】¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ(ppm): 1.64-1.80(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.77-2.90(m, 2H), 3.93(t, J=5Hz, 2H), 5.02(s, 2H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 6.96(d, J=9Hz, 2H), 7.13-7.26(m, 3H), 7.39(d, J=8Hz, 1H), 7.98(br. s, 3H)

【0166】[試験例: 心筋膜小胞体を用いたNa⁺/Ca²⁺交換系阻害作用] 文献記載の方法(L.R. Jones, Methods Enzymol., 1988, 157, pp85.)に準じて摘出イヌ心室筋より調製した膜小胞を用いた。

【0167】膜小胞を用いたNa⁺/Ca²⁺交換活性の測定は、文献記載の方法(K.D. Philipson, et al., J. Biol. Chem., 1980, 255, pp6880.)に準じて行った。まず、膜小胞をナトリウム含有溶液[160mM塩化ナトリウム、20mM Tris-塩酸(pH 7.4)]にタンパク質濃度が1.5mg/mlとなるように懸濁し、1時間放置することにより、膜小胞内にNa⁺を負荷した。次に、この膜小胞2.5μl

に $[^{45}\text{Ca}]$ -塩化カルシウム溶液 $[20\mu\text{M } [^{45}\text{Ca}]$ -塩化カルシウム、 160mM 塩化カリウム、 20mM ops-Tris (pH.7.4)] $125\mu\text{l}$ を添加し、10秒後、氷冷した塩化ランタン溶液 $[10\text{mM}$ 塩化ランタン、 160mM 塩化カリウム、 20mM ops-Tris (pH.7.4)] $900\mu\text{l}$ を加え、吸引ろ過法にてニトロセルロースフィルター上に膜小胞を回収し、塩化ランタン溶液 $900\mu\text{l}$ で3回洗浄した。膜小胞内に取り込まれた Ca^{2+} 濃度は、液体シンチレーターにて ^{45}Ca 放射活性を測定することにより求めた。また、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換活性非依存性の膜小胞内への Ca^{2+} の取り込みは、ナトリウム含有溶液の代わりにカリウム含有溶液 $[160\text{mM}$ 塩化カリウム、 20mM Tris-塩酸 (pH.7.4)]を用い、同様の操作を行うことで求めた。

【0168】被験化合物はジメチルスルホキシド溶液とし、その抑制効果は溶媒処置群と比較することにより評

価した。結果を表3に示した。

【0169】

【表3】

化合物番号	$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換活性 (% of control)
2	55
3	32
11	41
14	37
32	39

*被験化合物の濃度は $3\mu\text{M}$ である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

FI

C07C 255/54

C07C 255/54

317/32

317/32

323/20

323/20

323/65

323/65

(72)発明者 田口 稔

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72)発明者 富沢 一雪

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内